

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭60—19771

⑫ Int. Cl.⁴
C 07 D 239/22

識別記号

厅内整理番号
6970—4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)1月31日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ 5—ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類の製造方法

⑮ 発明者 深上高正

相模原市南台1—9—2

⑯ 特願 昭58—126173

⑯ 発明者 藤田誠

⑰ 出願 昭58(1983)7月13日

相模原市西大沼4—4—1

⑱ 発明者 尾島巖

⑲ 出願人 財団法人相模中央化学研究所
東京都千代田区丸の内1丁目4番5号

相模原市南台1—9—2

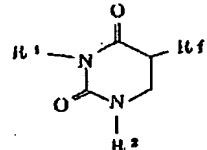
明細書

とする、一般式

1. 発明の名称

5—ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類

の製造方法

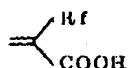


2. 特許請求の範囲

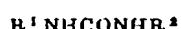
(1) 一般式



で表わされるカルボン酸無水物の存在下、一般式



で表わされる α -ペルフルオロアルキルアクリル酸と一般式



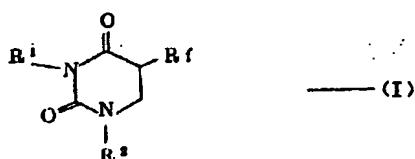
で表わされる尿素類とを反応させることを特徴

で表わされる5—ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類の製造方法（式中、Rfは炭素数1～10個のペルフルオロアルキル基、Rは水素原子、アルキル基又はアリール基であり、2個のRは一体となり、アルキレン基若しくはポリメチレン基を形成し得る。R¹及びR²は水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基であり、R¹及びR²の少なくとも一方は水素原子である。）。

(2) カルボン酸無水物が無水酢酸である、特許請求の範囲第(1)項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中、Rfは炭素数1～10個のペルフルオロアルキル基、R¹及びR²は水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基であり、R¹及びR²の少なくとも一方は水素原子である。)で表わされる5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類の製造方法に関する。

本発明により得られる前記一般式(I)で表わされる5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類のうち、例えば5-トリフルオロメチルジヒドロウラシル^{1,2}酛酸中、尿素と反応させた後、加熱することによりトリフルオロチミンに誘導することが出来る[C. Heidelberger, D. G. Parsons

- 3 -

また、 α -トリフルオロメチルアクリル酸と尿素誘導体とから5-トリフルオロメチルジヒドロウラシルあるいはその誘導体を製造する方法が知られている[浅上商正、尾島巖、第8回フッ素化学討論会講演予稿集1Q18(1982)参照]。

しかし、この方法では無置換及び一置換尿素との反応においては高価なジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)を用いねばならず、収率も概して高くはなく、且つ、反応後DCCに由来する副生物のため、目的物の単離に煩雑な操作を必要とする欠点を有する。

本発明者等は従来の欠点を克服するべく検討した結果、カルボン酸無水物の存在下に α -ペルフルオロアルキルアクリル酸と尿素類とを反応させると収率良く目的物が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明は一般式



- 5 -

and D. C. Remy, J. Med. Chem., 7, 1(1964) 参照]。トリフルオロチミンを糖類と縮合させたりトリフルオロチミンおよびその誘導体は創傷、抗ウイルス作用を有する化合物であり、角膜炎感染症やヘルペス用にも用いられている。

従来とりわけ α -トリフルオロメチルジヒドロウラシルを合成する方法としては、トリフルオロアセトンをシアノヒドリンとし、アセチル化した後熱分解することによって得られる α -トリフルオロアクリロニトリルをメタノール中、臭化水銀と反応させ β -ブロモ- α -トリフルオロメチルプロピオンアミドとし、このものと尿素又はアセチル尿素と反応させて得られる化合物を塩酸中で環化することによって合成されている[C. Heidelberger, D. G. Parsons and D. C. Remy, J. Med. Chem., 7, 1(1964) 参照]。

しかし、この方法は工程も長く、しかも全収率も7～16%ときわめて低い。

- 4 -

(式中、Rは水素原子、アルキル基又はアリール基であり、2個のRは一体となり、アルキレン基若しくはポリメチレン基を形成し得る。)で表わされるカルボン酸無水物の存在下、一般式



(式中、Rfは前記と同じである。)で表わされる α -ペルフルオロアルキルアクリル酸と一般式



(式中、R¹及びR²は前記と同じである。)で表わされる尿素類とを反応させることにより前記一般式(I)で表わされる5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類を製造するものである。

本発明の原料である前記一般式(IV)で表わされる α -ペルフルオロアルキルアクリル酸は、1-ヘテロ-1-ペルフルオロアルキルエチレン、一脱化

炭素及び水とを反応させることにより得られる化合物である（下記参考例参照）。この化合物としては α -トリフルオロメチルアクリル酸、 α -ベントフルオロエチルアクリル酸、 α -ヘプタフルオロプロピルアクリル酸、 α -ノナフルオロブチルアクリル酸、 α -ヘプタフルオロ-iso-ブチルアクリル酸、 α -ノナフルオロ-sec-ブチルアクリル酸、 α -ノナフルオロ-tert-ブチルアクリル酸、 α -ペルフルオロベンチルアクリル酸、 α -ペルフルオロヘプチルアクリル酸、 α -ペルフルオロオクチルアクリル酸等を例示できる。

また、一方の原料である前記一般式④で表わされる尿素類は入手容易な化合物であり、例えば尿素、メチル尿素、エチル尿素、オクチル尿素、ベンジル尿素、フェニル尿素、2-テトラヒドロフルリル尿素等を挙げることができる。

本発明は前記一般式④で表わされるカルボン酸

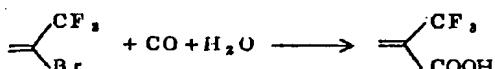
- 7 -

良く行うには60～150℃の範囲が好ましい。

尚、反応後は反応系を冷却して沪過することにより、あるいは再結晶することにより容易に目的物である5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類を単離できる。

以下、参考例及び実施例により本発明を更に詳細に説明する。

参考例 1



ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5.5 g, 7.85×10^{-3} mol)、2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロパン (139 g, 0.794 mol)、水 (20 g, 1.11 mol)、トリエチルアミン (109 g, 1.08 mol) 及び溶媒のテトラヒドロフラン (500 ml) を1ℓのオートクレーブに入れ、

無水物の存在下に行うことが必要である。前記一般式④で表わされるカルボン酸無水物としては、例えば無水ゼン酸、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、無水プロピオン酸、無水安息香酸、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸等を使用できるが、効率及び経済的観点から無水酢酸の使用が好ましい。カルボン酸無水物の使用量は原料である前記一般式④で表わされる α -ペルフルオロアクリル酸に対して通常1～20当量の範囲である。

本発明は無溶媒下に行うことができるが、反応に直接関与しない溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジグライム等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等を使用することができる。

反応は室温～200℃の範囲で進行するが、効率

- 8 -

3.5気圧の一酸化炭素圧下75～80℃で2時間加熱攪拌した。反応混合物に2N-塩酸を加えエチルエーテルで抽出を行なった後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応混合物を蒸留することにより、沸点90℃/28mmHgを有する α -トリフルオロメチルアクリル酸 74.1 g (収率67%)を得た。

m.p. : 52.5～53.0℃.

¹H NMR (CDCl₃:TMS) : δ 6.52 (q, J=1.3Hz, 1H), 6.80 (q, J=1.8Hz, 1H), 9.46 (s, 1H).

¹⁹F NMR (CDCl₃:CFCl₃) : δ -66.5 (b.s.).

IR (KBr) : 3600～2400 (ν_{o-h}), 1710 (ν_{c=o}), 1630 (ν_{c=c}) cm⁻¹.

Mass : m/e (rel. int) : M⁺ 140 (67), 123 (40), 120 (12), 101 (26), 95 (26), 76 (73), 75 (56),

- 9 -

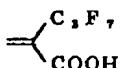
-645-

- 10 -

特開昭60-19771(4)

73 (13), 69 (100), 53 (11),
45 (54), 31 (17), 27 (12), 26
(14).

参考例 2

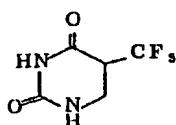


50 ml のオートクレーブにジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (3.5 mg, 0.05 mmol), 2-ブロモ-3,3,4,4,5,5,5-ヘプタフルオロ-1-ベンテン (1.4 g, 5 mmol), トリアセチルアミン (1.4 ml, 1.0 mmol)、水 (0.13 g, 7 mmol) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) を入れ、50気圧の一酸化炭素圧下60°Cで24時

- 1 1 -

実測値 30.09 1.29

実施例 1



α -トリフルオロメチルアクリル酸 (700 mg, 5 mmol)、尿素 (300 mg, 5 mmol) 及び無水酢酸 (2 ml) の混合物を100°Cで1時間加熱攪拌した。冷却後析出した固体を汎取することにより5-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロウラシル450 mg (収率40%)を得た。また汎液から減圧下溶媒を留去した後残留物をエタノールで再結晶することにより、さらに5-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロウラシル 160 mg (収率27%)

間加熱攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、エーテル抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、GLC分取することにより α -ヘプタフルオロプロピルアクリル酸 576 mg (収率48%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 :TMS) : δ 6.60 (b s, 1H), 7.05 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 11.1 (b s, 1H).

^{19}F NMR (CDCl_3 : CFC_2I) : δ -8.05 (t, $J=10\text{Hz}$, 3F), -109.7 (m, 2F), -124.4 (b s, 2F).

IR (neat) : 1725cm^{-1} (ν C=O), 1635cm^{-1} (ν C=C).

Mass : m/e (rel. int.) : M^+ 240 (2), 101 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)
計算値	30.02	1.26

- 1 2 -

を得、全収率は67%であった。

m.p. : 203~205°C ($\frac{\text{分離}}{\text{粗品}}$).

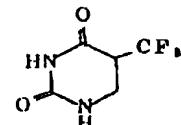
^1H NMR (CD_3COCD_3 :TMS) : δ 3.4~4.2 (m, 3H), 7.0 (b s, 1H), 9.5 (b s, 1H).

^{19}F NMR (CD_3COCD_3 : CFC_2I) : -66.6 (m).

IR (KBr) : $3230, 3120\text{cm}^{-1}$ (ν N-H), 1745, 1710 cm^{-1} (ν C=O).

Mass m/e (rel. int.) : M^+ 182 (100).

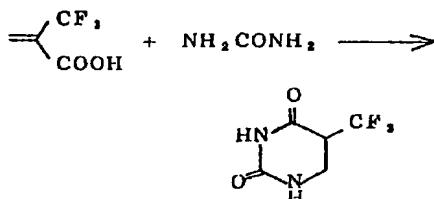
実施例 2



特開昭60-19771(5)

α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、
2.5mmole)、尿素 (162mg、2.7mmole) 及び無水酢酸 (2ml) の混合物を80°Cで2時間加熱攪拌した。冷却後析出した白色固体を汎取することにより5-トリフルオロメチルジヒドロウラシル210mg (収率46%)を得た。汎液から減圧にて溶媒を留去し、残留物をエタノールで再結晶することにより、さらに95mg (収率21%)を得、全収率は67%であった。

実施例3



α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、
2.5mmole)、尿素 (170mg、2.8mmole)、無水酢酸

- 15 -

得た。

m.p. : 223~224 (°C) (decr.)

¹H NMR (CD₃COCD₃, -CD₃SOCD₃; TMS) : δ 3.3~4.2 (m, 3H), 7.6 (bs, 1H), 10.4 (bs, 1H).

¹⁹F NMR (CD₃COCD₃, -CD₃SOCD₃; CFCF₃) : δ 79.7 (t, J=10Hz, 3F), 111.2 (m, 2F), 123.2 (bd, J=7Hz, 2F).

IR (KBr) : 3250, 3140cm⁻¹ (vN-H), 1760, 1710cm⁻¹ (vC=O).

Mass : m/e (rel. int.) : M⁺ 282 (18), 99 (100).

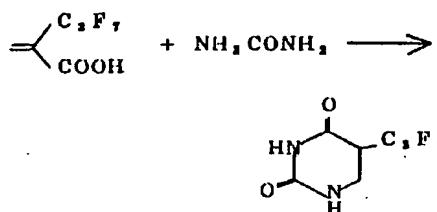
元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	29.80	1.79	9.93
実測値	30.03	1.84	9.88

- 17 -

(1ml) 及びジメチルホルムアミド (2ml) の混合物を100°Cで40分間攪拌した。減圧で溶媒を留去した後エタノールで再結晶することにより、5-トリフルオロメチルジヒドロウラシル290mg (収率64%)を得た。

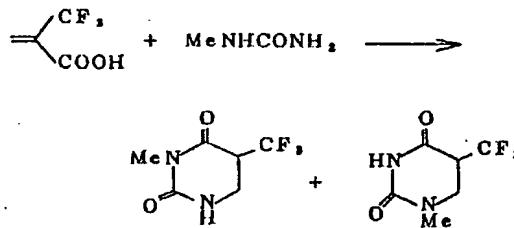
実施例4



α -ヘプタフルオロプロピルアクリル酸 (240mg、1.0mmole)、尿素 (64mg、1.1mmole) 及び無水酢酸 (0.6ml) の混合物を100°Cで40分間加熱攪拌した。反応混合物にエタノール (3ml) を加え冷却することにより5-ヘプタフルオロプロピルジヒドロウラシル180mg (収率64%)を得た。

- 16 -

実施例5



α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、2.5mmole)、メチル尿素 (193mg、2.6mmole) 及び無水酢酸の混合物を100°Cで1時間加熱攪拌した。減圧で溶媒を留去し、残留物をクロロホルム-ヘキサンで再結晶することにより、1-メチル及び3-メチル-5-トリフルオロメチルジヒドロウラシルの2:3混合物392mg (収率80%)を得た。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより異性体を分離した。

3-メチル-5-トリフルオロメチルジヒドロウ

- 18 -

ラシリ

m.p. : 162~163°C.

¹H NMR (CD₃COCD₃:TMS) : δ 3.03
(s, 3H), 3.4~4.0 (m, 3H), 7.0
(b s, 1H).

¹⁹F NMR (CD₃COCD₃:CFCl₃) : δ -67.0
(m).

IR (KBr) : 3260, 3140cm⁻¹ (^vN-H),
1730, 1705, 1690cm⁻¹
(^vC=O).

Mass : m/e (rel. int.) : M⁺ 196 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	36.74	3.60	14.28
実測値	36.43	3.47	14.16

1-メチル-5-トリフルオロメチルジヒドロウラシリ

m.p. : 142~143°C.

- 19 -

α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、2.5mmole)、フェニル尿素 (353mg、2.6mmole) 及び無水酢酸 (2ml) の混合物を100°Cで1時間加熱攪拌した。冷却後析出した固体を汎取することにより3-フェニル-5-トリフルオロメチルジヒドロウラシリ 298mg (収率46%)を得た。汎液から減圧にて溶媒を留去し、残留物をクロロホルム-ヘキサンで再結晶することにより、さらに133mg (収率21%)を得、全収率は67%であった。

m.p. : 215~216°C.

¹H NMR (CD₃COCD₃:TMS) : δ 3.6~4.2
(m, 3H), 7.0~7.5 (m, 6H).

¹⁹F NMR (CD₃COCD₃:CFCl₃) : δ -66.5
(d, J=8Hz).

IR (KBr) : 3240, 3130cm⁻¹ (^vN-H),
1740, 1695cm⁻¹ (^vC=O).

Mass : m/e (rel. int.) : 258 (73),

- 21 -

¹H NMR (CD₃COCD₃:TMS) : δ 2.96 (s,
3H), 3.4~4.0, 9.4 (b s, 1H).

¹⁹F NMR (CD₃COCD₃:CFCl₃) : δ -67.0
(m).

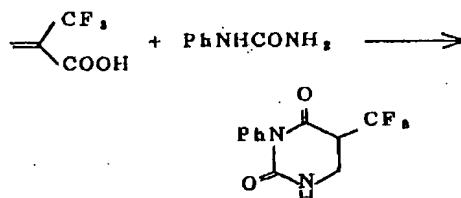
IR (KBr) : 3210, 3180cm⁻¹ (^vN-H),
1720, 1700cm⁻¹ (^vC=O).

Mass : m/e (rel. int.) : M⁺ 196 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	36.74	3.60	14.28
実測値	36.43	3.41	14.04

実施例 6



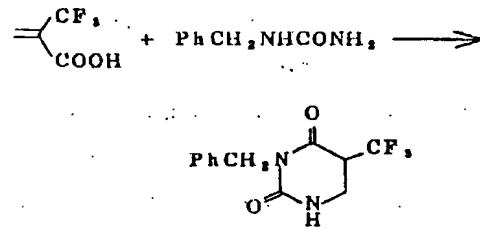
- 20 -

93 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	51.17	3.51	10.85
実測値	51.36	3.71	10.87

実施例 7



α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、2.5mmole)、ベンジル尿素 (389mg、2.6mmole) 及び無水酢酸 (2ml) の混合物を100°Cで1時間加熱攪拌した。減圧で溶媒を留去し、残留物をクロロホルム-ヘキサンで再結晶することにより3

ーベンジル-5-トリフルオロメチルジヒドロウラ

シル500mg（收率72%）を得た。

m.p. : 129.2~129.7°C.

¹H NMR (CDCl₃:TMS) : δ 3.1~3.7 (m, 3H), 4.94 (bs, 2H), 6.83 (bs, 1H), 7.1~7.5 (m, 5H).

¹⁹F NMR (CDCl₃:CFCl₃) : δ -67.5 (m).

IR (KBr) : 3260, 3140cm⁻¹ (νN-H), 1735, 1690cm⁻¹ (νC=O).

Mass:m/e (rel. int.) : M⁺ 272 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	52.95	4.07	10.29
実測値	53.21	3.94	10.27

特許出願人

財団法人 相模中央化学研究所



- 23 -